

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 47/48		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/42381 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 1. Oktober 1998 (01.10.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/01398			(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, MX, NO, NZ, PL, RU, SK, TR, UA, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 11. März 1998 (11.03.98)			
(30) Prioritätsdaten: 197 12 718.5 26. März 1997 (26.03.97)		DE	Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(71) Anmelder: ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; An der Pikardie 10, D-01277 Dresden (DE).			
(72) Erfinder: ENGEL, Jürgen; Erlenweg 3, D-63755 Alzenau (DE). DEGER, Wolfgang; Hartmannweg 2, D-60389 Frankfurt (DE). REISSMANN, Thomas; Maßbornstrasse 44, D-60347 Frankfurt (DE). LOSSE, Günter; Zeunerstrasse 83, D-01069 Dresden (DE). NAUMANN, Wolfgang; Lindenallee 66, D-09600 Zug (DE). MURGAS, Sandra; Zwickauer Strasse 156, D-01187 Dresden (DE).			
(54) Title: IMMOBILIZED ACTIVITY STABILIZED LHRH ANTAGONIST COMPLEXES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF			
(54) Bezeichnung: IMMOBILISIERTE UND AKTIVITÄTSSTABILISIERTE KOMPLEXE VON LHRH-ANTAGONISTEN UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG			
(57) Abstract			
The invention relates to a retard system for LHRH antagonists, specially cetrorelix, based on complexation with suitable biophile carriers enabling targeted release of the active substance over a period of several weeks. Acidic polyamino acids, polyasparaginic acids and polyglutaminic acids are selected for complexation with cetrorelix. The cetrorelix polyamino acid complexes are produced from aqueous solutions by combining the solutions and precipitating the complexes which are subsequently centrifuged off and vacuum dried by P ₂ O ₅ , lyophilization proving to be a suitable method. The acidic polyamino, polyglutaminic and polyasparaginic acids display good retarding properties in a static liberation system depending on the hydrophobicity and the molar mass of the polyamino acids. Animal testing demonstrates the principal efficacy of the cetrorelix polyamino acid complexes as a depot system. By complexation of cetrorelix with polyamino acids, testosterone suppression can be achieved in male rats over a period of 600 hours. Active substance release can thus be controlled according to polymer type and molar mass.			
(57) Zusammenfassung			
Im Rahmen dieser Erfindung sollte für LHRH-Antagonisten, insbesondere für Cetrorelix, durch Komplexierung mit geeigneten biophilen Trägern ein Retardsystem entwickelt werden, daß es erlaubt, den Wirkstoff über mehrere Wochen gezielt freizusetzen. Es wurden die sauren Polyaminoäuren Poly-Glutaminsäure und Poly-Asparaginsäure für die Komplexierung mit Cetrorelix ausgewählt. Die Cetrorelix-Polyaminoäure-Komplexe werden aus wässrigen Lösungen hergestellt durch Vereinigung der Lösungen und Ausfällung der Komplexe, die im Anschluß abzentrifugiert und im Vakuum über P ₂ O ₅ getrocknet werden. Sollen Komplexe mit definierter Zusammensetzung erhalten werden, so erwies sich die Lyophilisation als geeignete Methode. Die Cetrorelix-Carbonsäure-Komplexe wurden ebenfalls aus den wässrigen Lösungen hergestellt. Die sauren Polyaminoäuren Poly-Glu und Poly-Asp zeigten im statischen Liberationssystem gute Retardeigenschaften in Abhängigkeit von der Hydrophobizität und der Molmasse der Polyaminoäure. Im Tierversuch konnte die prinzipielle Wirksamkeit der Cetrorelix-Polyaminoäure-Komplexe als Depotsystem nachgewiesen werden. So ist es gelungen, durch Komplexierung von Cetrorelix mit Polyaminoäuren eine Testosteronsuppression in männlichen Ratten über 600 Stunden zu erreichen. Dabei kann die Wirkstofffreisetzung durch die Art und die Molmasse der Polymere gesteuert werden.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Immobilisierte und aktivitätsstabilisierte Komplexe von LHRH-Antagonisten und Verfahren zu deren Herstellung

- 5 Die Erfundung betrifft aktivitätsstabilisierte und retardierende Komplexe von LHRH-Antagonisten wie Antide, Antarelix, Azaline, A- 75998, Ganirelix , Nal-Glu Antagonist mit Polyaminosäuren, insbesondere Poly-Glutaminsäure und Poly-Asparaginsäure sowie Verfahren zur Herstellung derselben und diese enthaltende Arzneimittel.
- Die dargestellten Peptidhormon-Polyaminosäure-Komplexe können in der Medizin 10 beispielsweise zur Therapie hormonsensitiver Tumore, wie z.B. Mamma- und Prostatakarzinome, der benignen Prostatahypertrophie und in der Gynäkologie zur Behandlung der Endometriose, Hysteroskopie und zur Behandlung von Fertilitätsstörungen Verwendung finden.
- 15 In den Patentschriften DD 257197, DD 269785 und DD 299265 werden für Insulin und für andere biologisch aktive Proteohormone Verfahren zur Herstellung von immobilisierten, in ihren biologischen Aktivitäten stabilisierten und in ihren pharmakologischen Eigenschaften modifizierten Peptidpräparaten beschrieben, deren wesentlichstes Merkmal die Komplexbildung des jeweiligen Peptides mit Polyaminosäuren ist.
- 20 In den angeführten Patenten werden Präparationsverfahren beschrieben, bei denen die Komplexe unter Einwirkung von Ameisensäure sowie organischen Lösungsmitteln wie Chloroform und drastischen Herstellungsbedingungen gebildet werden. Dabei besteht für das Peptidhormon die Gefahr der partiellen Inaktivierung und verminderten Stabilität.
- In der Literatur wurden 1981 erstmalig in den EP 0042753 und EP 0049628 schwerlösliche 25 Salze oder Komplexe für LHRH-Analoga beschrieben. Die Darstellung dieser Komplexe erfolgte in Hinblick auf die Entwicklung pharmazeutischer Produkte für unterschiedliche medizinische Applikationen.
- 1989 beschreibt ORSOLINI im DE Patent 38 22 459 die Herstellung wasserunlöslicher Polypeptide durch Komplexbildung von LHRH-Analoga mit Embonsäure, Tannin und Stearinsäure. Die erhaltenen schwerlöslichen Komplexe werden dabei zusätzlich in eine 30 polymere Matrix aus (Milchsäure-Glycolsäure)-Copolymer eingebettet.
- Weitere Verfahren zur Herstellung von Cetrorelix--Komplexes eingebettet in ein (Milchsäure-Glycolsäure)-Copolymer, wurden 1993 von ORSOLINI und HEIMGARTNER in den DE

Patenten 42 23 282 und 42 23 284 beschrieben. In diesem Patent schwerlösliche Cetrorelixkomplexe mit Embonsäure, Tannin, Stearinsäure und Palmitinsäure aufgeführt.

5 Ziel der Erfindung ist es, Depotpräparate mit verbesserten und steuerbaren Retardeigenschaften und erhöhter Stabilität gegenüber vorzeitigem proteolytischem Abbau von LHRH-Antagonisten zur Therapie auf den hierfür bekannten Gebieten wie hormonsensitiver Tumore, wie z.B. Mamma- und Prostatakarzinome, der benignen Prostatahypertrophie, Endometriose, Hysteroskopie und zur Behandlung von Fertilitätsstörungen bereitzustellen und
10 einfach beherrschbares und umweltfreundliches Verfahren zur Herstellung dieser Präparate anzugeben.

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, neue Depotpräparate mit verbesserten und steuerbaren Retardeigenschaften von LHRH-Antagonisten wie Antide, Antarelix, Azaline, A- 75998, Ganirelix , Nal-Glu Antagonist, bevorzugt jedoch Cetrorelix mit biologisch
15 abbaubaren Polymeren bereitzustellen, sowie ein Verfahren zu deren Herstellung anzugeben

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß immobilisierte und aktivitätsstabilisierte, parenteral applizierbare Peptidhormonpräparate aus Komplexen von LHRH-Antagonisten mit Polyaminosäuren, insbesondere Poly-Glutaminsäure und Poly-Asparaginsäure.
20 hergestellt werden, indem der Polyaminosäure-Peptidhormon-Komplex unter Vermeidung organischer Lösungsmittel aus wäßrigen Lösungen gefällt wird. Vorteilhaft können ferner die Polyaminosäure-Peptidhormon-Komplexe mit einem steuerbaren Hormongehalt durch Lyophilisation der wäßrigen Lösungen hergestellt werden. Durch die Art und die Molmasse der Polyaminosäuren, durch Einbau
25 hydrophober Aminosäuren in das Polymergerüst oder durch partielle Veresterung läßt sich die Freisetzungsraten des Wirkstoffes steuern.(Abb. 2 und 3)

Die Verwendung der erfindungsgemäßen Komplexe erfolgt in der Medizin zur Therapie hormonsensitiver Tumore, insbesondere zur Behandlung von Mamma- und Prostatakarzinomen, der benignen Prostatahypertrophie sowie in der Gynäkologie zur Ovulationsinduktion, Invitro-Fertilisation und Endometriose und in Verbindung mit der Hysteroskopie.

Der Begriff „Komplex“ umfaßt im Rahmen dieser Erfindung die Zusammenlagerung zweier oder mehrerer Komponenten zu einem schwerlöslichen System, das keiner nachgewiesenen Stöchiometrie unterliegt. Dabei kommt es zu einer Überlagerung von Wechselwirkungen, wobei hauptsächlich Nebenvalenzbindungen eine Rolle spielen.

- 5 In der Literatur werden schwerlösliche Peptidkomplexe mitunter auch als „Salz“ bezeichnet. Diese Bezeichnung ist ebenfalls in vielen Fällen nicht exakt, da es sich nicht, wie bereits erwähnt, um Substanzen mit definierter Zusammensetzung handelt.
Bei Peptiden und Proteinen treten zwar ionische Wechselwirkungen auf, doch sie sind nicht allein für eine Struktur- oder Aggregatzustandsänderung verantwortlich.
- 10 Für Peptide und Proteine ist der Begriff „Komplex“ und „Salz“ aufgrund der Vielzahl der funktionellen Gruppen weiter zu fassen, da sich mehrere Wechselwirkungen, die zu Aufbau und Struktur der Peptide und Proteine führen, überlagern.

Es wurden Polyaminsäuren verwendet, die sich als biophile Trägermaterialien für Peptide eignen. Erfindungswesentlich ist dabei, daß die Wirkstoffe nicht chemisch an das Polymer gebunden werden, sondern lediglich durch Nebenvalenzbindungen und hydrophobe Wechselwirkungen an das Polymer fixiert sind.

Unvermutet zeigte sich, daß speziell der LHRH-Antagonist Cetrorelix eine sehr hohe Bindungsaaffinität zu Polyaminosäuren, insbesondere zu Poly-Glutaminsäure und Poly-Asparaginsäure, aufweist. Eine solch hohe Affinität von Cetrorelix war auf Grund des bisherigen Literaturstandes nicht vorhersehbar und auf Grund der Struktur des Peptides überraschend.

Die spontan ausfallenden Komplexe besitzen einen definierten, reproduzierbaren Hormongehalt.

25 Soll der Hormongehalt in den Komplexen dagegen variieren und genau festgelegt sein, so hat sich die Lyophilisation als geeignete Methode herausgestellt.

Diese Herstellungsbedingungen sind wesentlich milder als in früheren Patenten beschriebene und verhindern somit eine mögliche Inaktivierung des Hormons.

30 Die beim Vermischen der Lösungen auftretenden Wechselwirkungen zwischen den Molekülen führen zu stabilen Komplexen, die ein steuerbares Wirkstoffabgabeprofil und eine erhöhte Proteolysestabilität aufweisen.

Polyaminosäuren beeinflussen somit nicht nur das Retardverhalten, sondern bieten gleichzeitig Schutz vor unerwünschtem, vorzeitigen proteolytischen Abbau. Dieser Aspekt ist vor allem im Hinblick auf den Lanzeiteinsatz solcher Präparate von Vorteil.

Das Retardverhalten der Komplexe kann im Wesentlichen durch die Art und die Molmasse der Polyaminosäuren, den Einbau von Aminosäuren mit hydrophoben Seitenketten in das Polymergerüst und durch partielle Veresterung vorhandener Carboxylgruppen beeinflußt werden.

Die Erfindung wird an Hand der nachfolgenden Ausführungsbemerkungen näher erläutert ohne sie jedoch einzuschränken.

10 Herstellung von Polyaminosäure-Peptid-Komplexen durch Fällung

Beispiel 1

50 mg Polyaminosäure werden in 5 ml H₂O, bei Poly-Glu unter Zusatz von 1N NH₄OH,
15 leichter Erwärmung auf 40 °C und Ultraschallbehandlung, gelöst. 50 mg Cetrorelix (als Azetat) werden in 4 ml H₂O gelöst. Die Polyaminosäure-Lösung wird gerührt und die Cetrorelixlösung in einem Schritt zugegeben und anschließend 4 Std. bei 4°C aufbewahrt. Danach wird der Niederschlag 5 min bei 4000 rpm abzentrifugiert, der Überstand abgenommen und das Präzipitat 24 Stunden im Vakuum über P₂O₅ getrocknet. Da keine stöchiometrischen
20 Komplexe vorliegen, wurde die Ausbeute auf die Summe der Ausgangsstoffe bezogen.

Abbildung 1 zeigt verschiedene Freisetzungskurven im statistischen Liberationssystem in Abhängigkeit von der Molmasse .(Freisetzungsmittel : 0,01 m Ammoniumazetat, pH 7,0)

Ausbeute: 50-65 % d.Th.

Cetrorelixgehalt im Komplex: siehe Tabelle 1

Tab.1: Zusammensetzung der gefällten Cetrorelix-Polyaminosäure-Komplexe

Polyaminosäure	Mittlere Molmasse [g/mol]	Hormongehalt im Komplex [%] rel. Fehler: 5%	Molverhältnis Hormon : PAS	Molverhältnis Hormon : freie Carboxylgruppen
Poly-Glutaminsäure	5000	86	1 : 0,05	1 : 1,9
	16000	85	1 : 0,016	1 : 2,1
	50000	60	1 : 0,02	1 : 8,2
Poly-Glutaminsäure- methylester Methylierungsgrad: 2,2% 24,4%	16000	81	1 : 0,02	1 : 2,8
	16000	58	1 : 0,06	1 : 6,7
	7300	86	1 : 0,03	1 : 2,2
Poly-Asparaginsäure	14000	78	1 : 0,03	1 : 3,8
	28000	69	1 : 0,023	1 : 6,1
	45000	65	1 : 0,017	1 : 4,5
Poly[(Glu,Phe)/4:1]	70000	79	1 : 0,005	1 : 2,4

5

Herstellung von Polyaminosäure-Peptid-Komplexen mit definiertem Peptidgehalt durch Lyophilisation

10 Beispiel 2

Cetrorelix- Komplex mit 50%igem Peptid - Gehalt

50 mg Polyaminosäure werden in 5 ml H₂O, bei Poly-Glu unter Zusatz von 1N NH₄OH, leichter Erwärmung auf 40°C und Ultraschallbehandlung, gelöst. 50 mg Cetrorelix (als Azetat) werden in 4 ml H₂O gelöst. Die Polyaminosäure -Lösung wird gerührt und die 15 Cetrorelixlösung mit einem Mal zugegeben und weitere 2 min gerührt. Der entstandene Komplex wird bei -20°C eingefroren und im Anschluß lyophilisiert. Da keine stöchiometrischen Komplexe vorliegen, wurde die Ausbeute auf die Summe der Ausgangsstoffe bezogen.

20 Ausbeute : 90-95 % d. Th.

Cetrorelixgehalt im Komplex : 45-50 %

Beispiel 3

Durch entsprechende Abwandlung der Menge an Polyaminosäure und Cetrorelix wurde in
5 analoger Weise ein 70% iger Cetrorelix-Komplex hergestellt

Beispiel 4

Eine Erhöhung der Hydrophobizität, verbunden mit einer Zunahme des Retardverhaltens kann
10 u.a. durch die partielle Veresterung von Carboxylgruppen erreicht werden. In Abb.2 sind die
Freisetzungskurven von Cetrorelixkomplexen mit Poly-Glutaminsäuremethylestern dargestellt.
Abb. 3 zeigt die Freisetzungskurven der Cetrorelixkomplexe der Polyglutaminsäure
mit Leucin und Phenylalanin.

15 Beispiel 5

Zur Überprüfung der *in vitro*-Freisetzungsversuche wurden Cetrorelix-Polyaminosäure-Komplexe im Tierversuch getestet.

Es handelt sich dabei um die Cetrorelixkomplexe mit folgenden Polyaminosäuren:

20

- Poly-Glutaminsäure, M: 5000 g/mol
- Poly-Glutaminsäure, M: 16000 g/mol
- Poly-Asparaginsäure, M: 7300 g/mol

25 In Abb.4 ist die Testosteronsuppression bei männlichen Ratten nach einmaliger s.c. Injektion von 1,5 mg/kg dargestellt. Je Versuchsgruppe wurden 5 Tiere getestet.

Mit diesen Ergebnissen konnte gezeigt werden, daß die untersuchten Komplexe einen Langzeiteffekt in der Testosteronsuppression über 600 Stunden bewirken.(Abb. 4)

30 Es wurde die prinzipielle Wirksamkeit und Eignung der Cetrorelix-Polyaminosäure-Komplexe als Depotpräparat nachgewiesen.

Patentansprüche

1. Neue Komplexe von LHRH-Antagonisten mit Polyaminosäuren, insbesondere
5 Poly-Glutaminsäure und Poly-Asparaginsäure.
2. Komplex nach Anspruch 1 gekennzeichnet durch eine mittlere Molmasse
der Polyaminosäuren von 2000-20000 g/mol.
- 10 3. Komplexe nach Anspruch 1 und 2 dadurch gekennzeichnet, daß als LHRH-Antagonisten
Antide, Antarelix, Azaline, A- 75998, Ganirelix , Nal-Glu Antagonist insbesondere
jedoch Cetrorelix verwendet wird.
- 15 4. Verfahren zur Herstellung von immobilisierten und aktivitätsstabilisierten,
parenteral applizierbaren Peptidhormonpräparaten aus Komplexen von LHRH-Antagonisten
mit Polyaminosäuren, insbesondere Poly-Glutaminsäure und Poly-Asparaginsäure der mittleren
Molmassen 2000-20000 g/mol nach Ansprüchen 1-4, gekennzeichnet dadurch,
daß der Polyaminosäure-Peptidhormon-Komplex aus wäßrigen Lösungen gefällt wird.
- 20 5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Polyaminosäure
-Peptidhormon-Komplexe mit einem gewünschten steuerbaren Hormongehalt
durch Lyophilisation der wäßrigen Lösungen hergestellt werden.
- 25 6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man durch Einbau
hydrophober Aminosäuren in das Polymergerüst oder durch partielle Veresterung
die Freisetzungsraten des Wirkstoffes steuert.
7. Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt einer oder mehrerer Verbindungen
nach Anspruch 1-6 sowie gegebenenfalls Hilfs- und Gerüststoffen sowie Stabilisatoren .

8

8. Arzneimittel zur Verwendung bei der Therapie hormonsensitiver Tumore, insbesondere zur Behandlung von Mamma-, Ovarial- und Prostatakarzinomen, der benignen Prostatahypertrophie, von Fertilitätsstörungen, der Endometriose und in

- 5 Verbindung mit der Hysteroskopie sowie zur Invitro-Fertilisation gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verbindungen nach Anspruch 1-6.

10

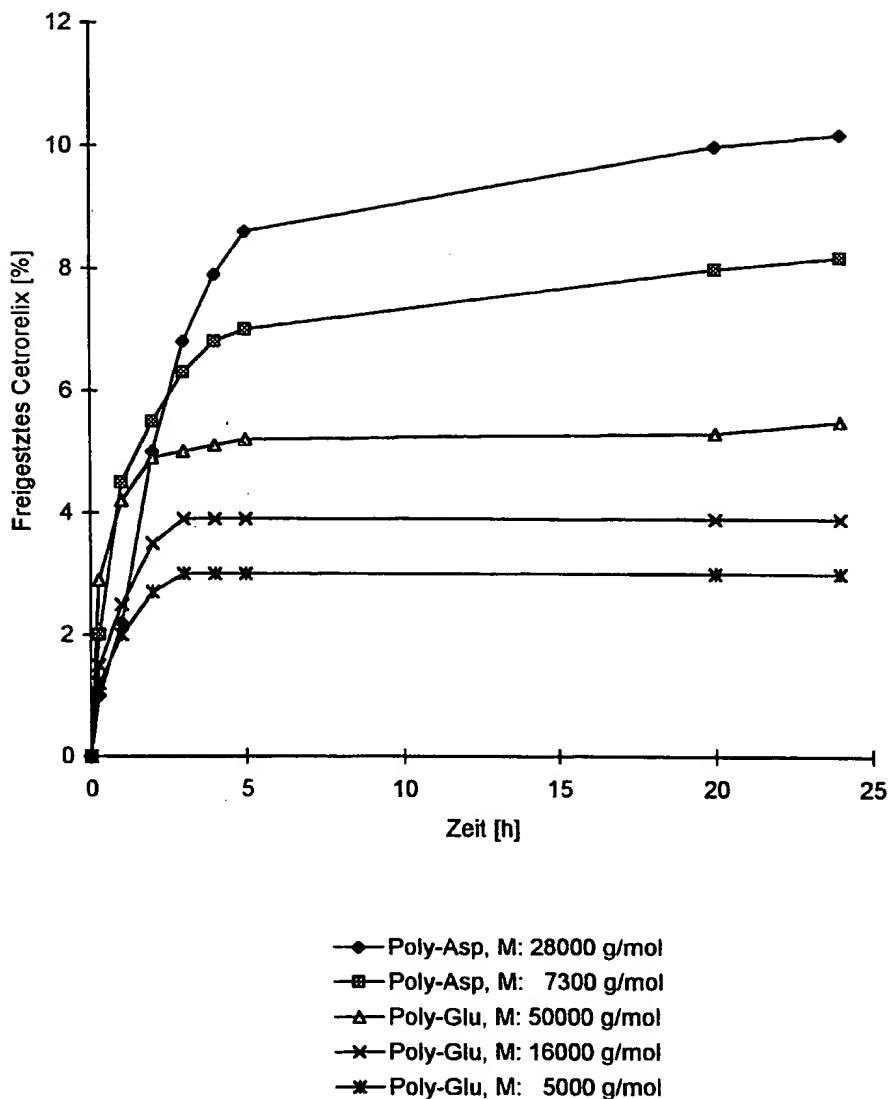
15

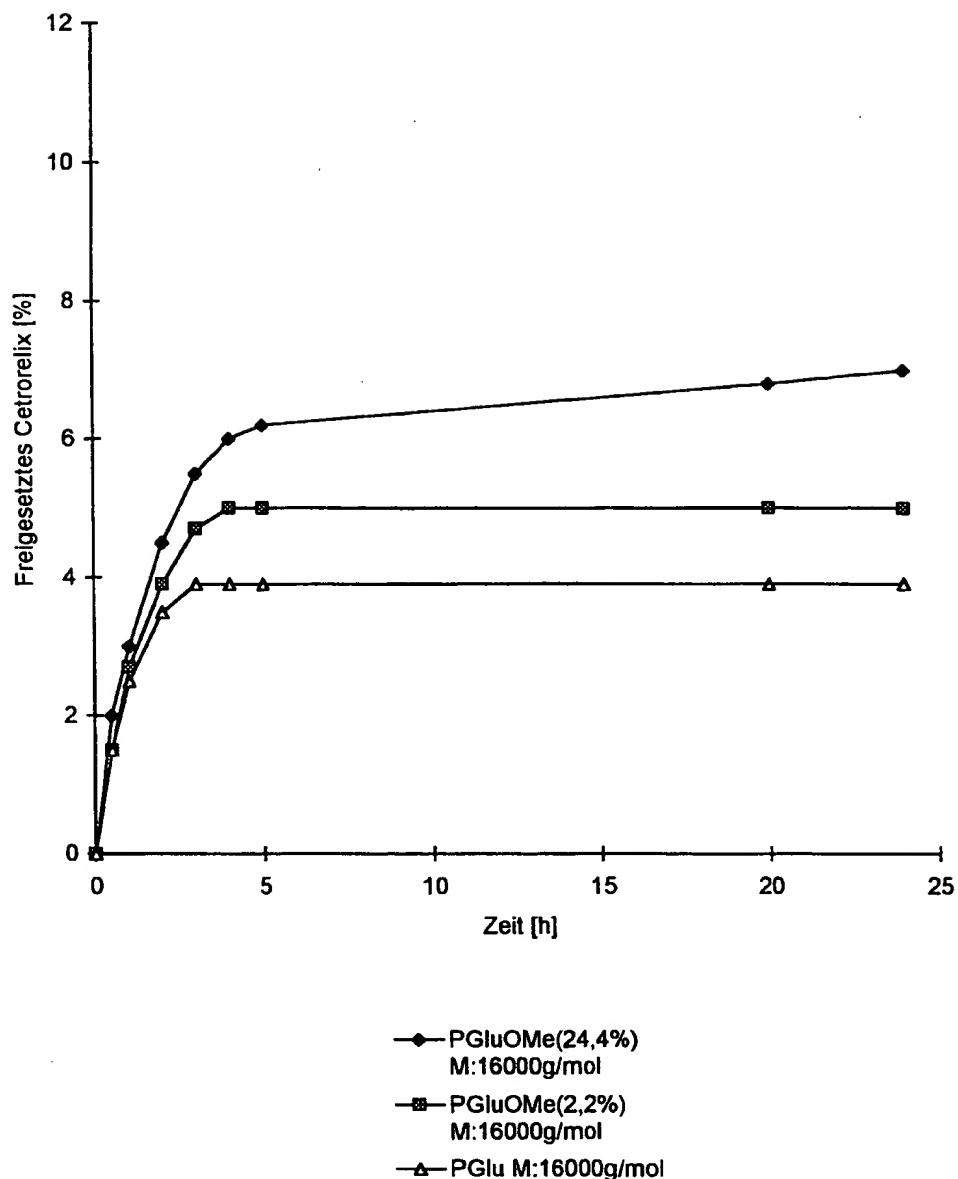
20

25

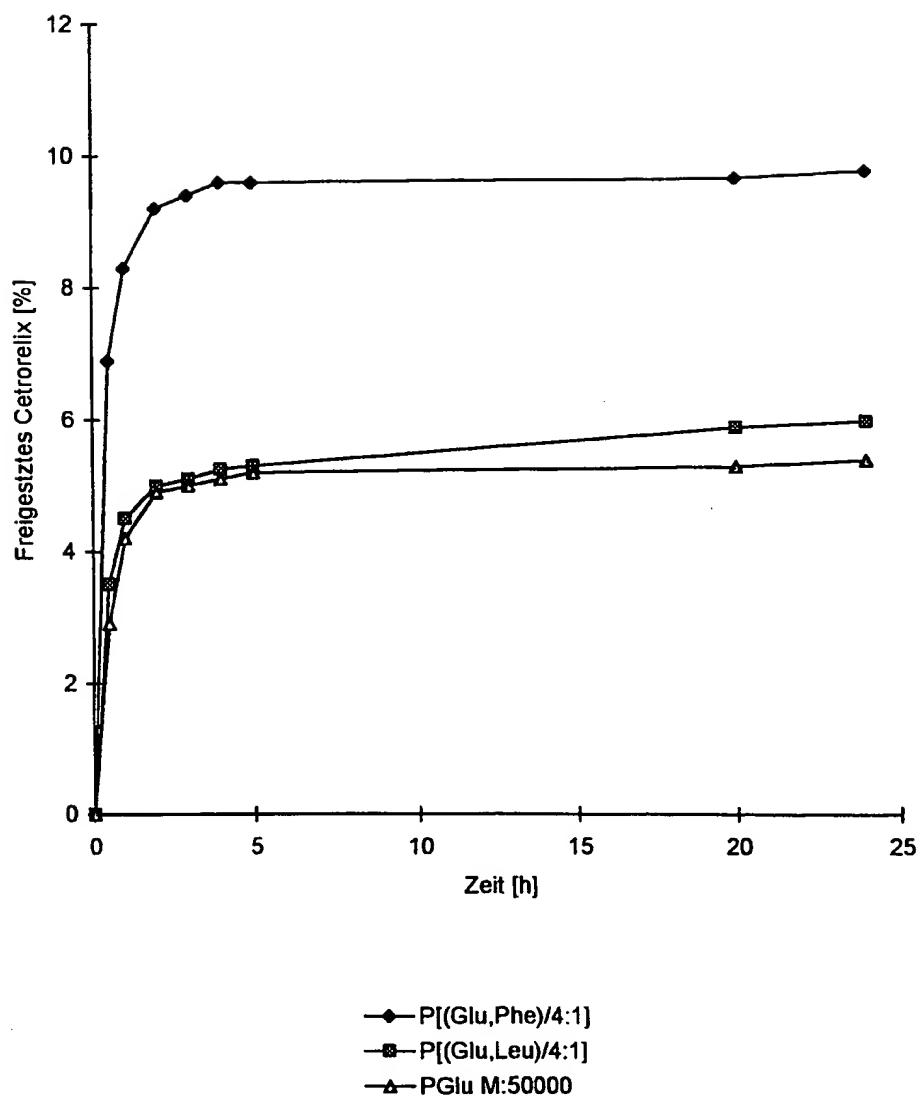
30

1/4

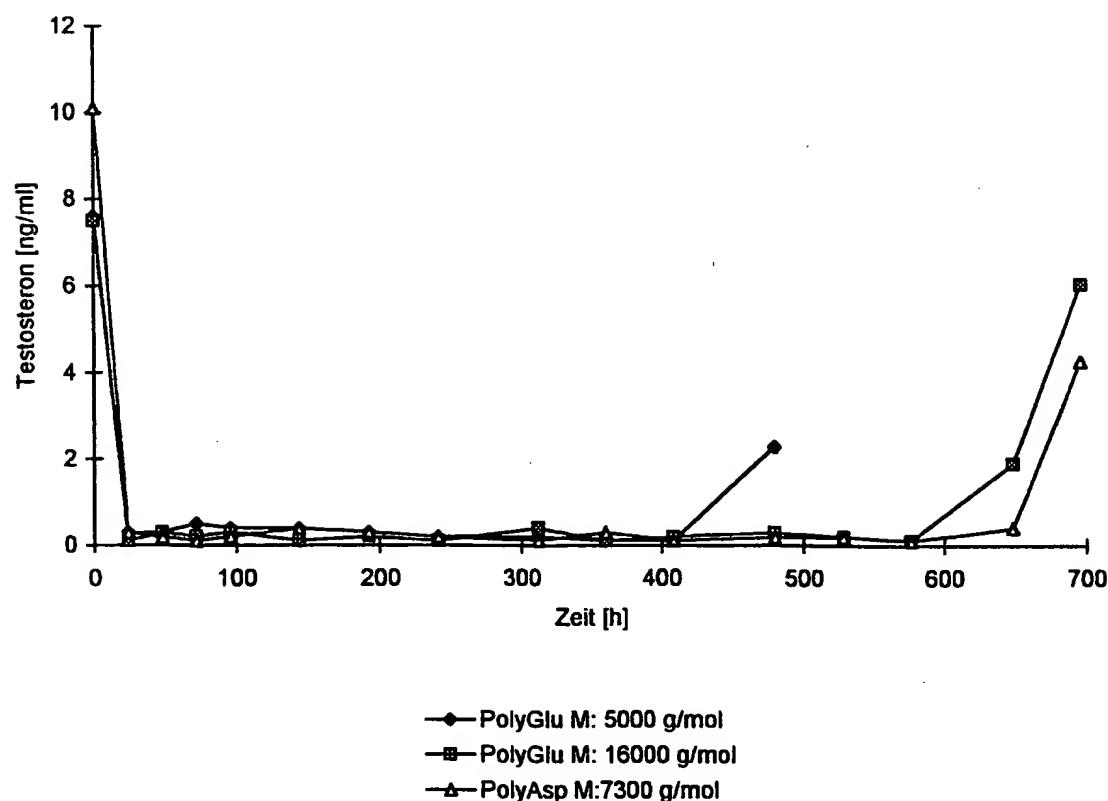
Abbildung 1

2/4
Abbildung 2

3/4
Abbildung 3



4/4

Abbildung 4**Testosteronsuppression in männl. Ratten, Dosis: 1,5 mg/kg**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/01398

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K47/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DD 269 785 A (TECHNISCHE UNIVERSITÄT DRESDEN) 12 July 1989 cited in the application see claims 1-4 ---	1-8
X	WO 94 27641 A (BIOTECH AUSTRALIA PTY LTD ; GOULD ALISON RUTH (AU); MCINERNEY BERNA) 8 December 1994 see page 4, line 10 - page 5, line 15 see page 10, line 1-15; claims 10,22-28; example 6 ---	1-8
X	WO 94 11015 A (SCHLESINGER DAVID ; MOLECULAR DYNAMICS INC (US)) 26 May 1994 see claims 5,6; table 1 ---	1,2,7,8 -/-



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

^a Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 July 1998

Date of mailing of the international search report

03 / 08 / 1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gonzalez Ramon, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/EP 98/01398

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 502 035 A (HAVIV FORTUNA ET AL) 26 March 1996 see abstract see column 17, line 60 - column 18, line 5; claims 7,8 ----	1-3,7,8
X	EP 0 611 572 A (ASTA MEDICA AG) 24 August 1994 see claims 1-7 ----	4,5
A	EP 0 371 195 A (BERLIN CHEMIE VEB) 6 June 1990 see claims 2-4 ----	1-8
X	US 4 341 767 A (NESTOR JOHN J ET AL) 27 July 1982 see abstract see column 8, line 40-45 ----	1-3,7,8
A	REISSMANN TH ET AL: "DEVELOPMENT AND APPLICATIONS OF LUTEINIZING HORMONE-RELEASING HORMONE ANTAGONISTS IN THE TREATMENT OF INFERTILITY: AN OVERVIEW" HUMAN REPRODUCTION, vol. 10, no. 8, August 1995, pages 1974-1981, XP002037921 see abstract see page 1976, column 2 - page 1978 -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/01398

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DD 269785	A	NONE	
WO 9427641	A 08-12-1994	US 5449720 A AU 6790394 A BR 9406725 A CA 2163226 A CN 1126441 A CZ 9503083 A EP 0701448 A HU 75058 A JP 8510261 T PL 311740 A SG 46223 A ZA 9403599 A	12-09-1995 20-12-1994 06-02-1996 08-12-1994 10-07-1996 17-04-1996 20-03-1996 28-03-1997 29-10-1996 18-03-1996 20-02-1998 24-11-1995
WO 9411015	A 26-05-1994	AU 5605894 A EP 0670728 A	08-06-1994 13-09-1995
US 5502035	A 26-03-1996	CA 2167834 A EP 0738154 A JP 9501913 T WO 9504541 A	16-02-1995 23-10-1996 25-02-1997 16-02-1995
EP 0611572	A 24-08-1994	DE 4305225 A AU 671881 B AU 5523594 A BR 9400617 A CA 2115943 A CN 1112019 A CZ 9400312 A FI 940779 A HR 940117 A HU 67117 A JP 6271476 A MX 9401312 A NO 940564 A NZ 250906 A SG 46632 A SI 9400087 A SK 19594 A	25-08-1994 12-09-1996 25-08-1994 27-09-1994 20-08-1994 22-11-1995 14-09-1994 20-08-1994 31-08-1996 28-02-1995 27-09-1994 31-08-1994 22-08-1994 27-07-1997 20-02-1998 31-12-1994 07-09-1994

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int	tional Application No
	PCT/EP 98/01398

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0611572 A		ZA 9401136 A		29-08-1994
EP 0371195 A	06-06-1990	DD 273980 B CA 1332349 A DE 58905768 D DK 341489 A ES 2059649 T JP 3047114 A		14-04-1994 11-10-1994 04-11-1993 13-01-1990 16-11-1994 28-02-1991
US 4341767 A	27-07-1982	AU 540766 B AU 7603381 A EP 0049628 A US 4419347 A ZA 8106879 A		06-12-1984 22-04-1982 14-04-1982 06-12-1983 25-05-1983

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/01398

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K47/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DD 269 785 A (TECHNISCHE UNIVERSITÄT DRESDEN) 12.Juli 1989 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1-4 ---	1-8
X	WO 94 27641 A (BIOTECH AUSTRALIA PTY LTD ;GOULD ALISON RUTH (AU); MCINERNEY BERNA) 8.Dezember 1994 siehe Seite 4, Zeile 10 - Seite 5, Zeile 15 siehe Seite 10, Zeile 1-15; Ansprüche 10,22-28; Beispiel 6 ---	1-8
X	WO 94 11015 A (SCHLESINGER DAVID ;MOLECULAR DYNAMICS INC (US)) 26.Mai 1994 siehe Ansprüche 5,6; Tabelle 1 ---	1,2,7,8 -/--

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifehlhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20.Juli 1998

03.08.98

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gonzalez Ramon, N

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/01398

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 502 035 A (HAVIV FORTUNA ET AL) 26.März 1996 siehe Zusammenfassung siehe Spalte 17, Zeile 60 – Spalte 18, Zeile 5; Ansprüche 7,8 ---	1-3,7,8
X	EP 0 611 572 A (ASTA MEDICA AG) 24.August 1994 siehe Ansprüche 1-7 ---	4,5
A	EP 0 371 195 A (BERLIN CHEMIE VEB) 6.Juni 1990 siehe Ansprüche 2-4 ---	1-8
X	US 4 341 767 A (NESTOR JOHN J ET AL) 27.Juli 1982 siehe Zusammenfassung siehe Spalte 8, Zeile 40-45 ----	1-3,7,8
A	REISSMANN TH ET AL: "DEVELOPMENT AND APPLICATIONS OF LUTEINIZING HORMONE-RELEASING HORMONE ANTAGONISTS IN THE TREATMENT OF INFERTILITY: AN OVERVIEW" HUMAN REPRODUCTION, Bd. 10, Nr. 8, August 1995, Seiten 1974-1981, XP002037921 siehe Zusammenfassung siehe Seite 1976, Spalte 2 – Seite 1978 -----	1-8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/01398

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DD 269785 A KEINE			
WO 9427641 A	08-12-1994	US 5449720 A	12-09-1995
		AU 6790394 A	20-12-1994
		BR 9406725 A	06-02-1996
		CA 2163226 A	08-12-1994
		CN 1126441 A	10-07-1996
		CZ 9503083 A	17-04-1996
		EP 0701448 A	20-03-1996
		HU 75058 A	28-03-1997
		JP 8510261 T	29-10-1996
		PL 311740 A	18-03-1996
		SG 46223 A	20-02-1998
		ZA 9403599 A	24-11-1995
WO 9411015 A	26-05-1994	AU 5605894 A	08-06-1994
		EP 0670728 A	13-09-1995
US 5502035 A	26-03-1996	CA 2167834 A	16-02-1995
		EP 0738154 A	23-10-1996
		JP 9501913 T	25-02-1997
		WO 9504541 A	16-02-1995
EP 0611572 A	24-08-1994	DE 4305225 A	25-08-1994
		AU 671881 B	12-09-1996
		AU 5523594 A	25-08-1994
		BR 9400617 A	27-09-1994
		CA 2115943 A	20-08-1994
		CN 1112019 A	22-11-1995
		CZ 9400312 A	14-09-1994
		FI 940779 A	20-08-1994
		HR 940117 A	31-08-1996
		HU 67117 A	28-02-1995
		JP 6271476 A	27-09-1994
		MX 9401312 A	31-08-1994
		NO 940564 A	22-08-1994
		NZ 250906 A	27-07-1997
		SG 46632 A	20-02-1998
		SI 9400087 A	31-12-1994
		SK 19594 A	07-09-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/01398

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0611572 A		ZA 9401136 A	29-08-1994
EP 0371195 A	06-06-1990	DD 273980 B CA 1332349 A DE 58905768 D DK 341489 A ES 2059649 T JP 3047114 A	14-04-1994 11-10-1994 04-11-1993 13-01-1990 16-11-1994 28-02-1991
US 4341767 A	27-07-1982	AU 540766 B AU 7603381 A EP 0049628 A US 4419347 A ZA 8106879 A	06-12-1984 22-04-1982 14-04-1982 06-12-1983 25-05-1983